

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1940

THÈSE

N<sup>o</sup> 578

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marthe BELLETTRE

*Interne à l'Hôpital de Créteil.*

Née le 23 novembre 1912, à Vincennes (Seine).

---

Mastite Cancérisée  
avec  
Ostéose Carcinomateuse diffuse

---

*Président : M. GOSSET, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR  
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1940



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1940

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marthe BELLETTRE

*Interne à l'Hôpital de Créteil.*

Née le 23 novembre 1912, à Vincennes (Seine).

---

Mastite Cancérisée  
avec  
Ostéose Carcinomateuse diffuse

---

*Président : M. GOSSET, Professeur.*

---

PARIS  
AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR  
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1940

# I. — PROFESSEURS

|                                                 |                        |
|-------------------------------------------------|------------------------|
| Anatomie .....                                  | MM.                    |
| Physiologie .....                               | ROUVIERE.              |
| Physique médicale .....                         | Léon BINET.            |
| Chimie médicale .....                           | STROHL.                |
| Bactériologie .....                             | POLONOVSKI.            |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .. | Robert DEBRÉ.          |
| Pathologie et thérapeutique générales .....     | BRUMPT.                |
| Pathologie médicale .....                       | BAUDOUIN.              |
| Pathologie chirurgicale .....                   | PASTEUR-VALLERY-RADOT. |
| Anatomie pathologique .....                     | MONDOR.                |
| Histologie .....                                | LEROUX.                |
| Pharmacologie et matière médicale .....         | CHAMPY.                |
| Thérapeutique .....                             | TIFFENEAU.             |
| Hygiène et médecine préventive .....            | AUBERTIN.              |
| Médecine légale .....                           | TANON.                 |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .... | BALTHAZARD.            |
| Pathologie expérimentale et comparée .....      | LÉVY-VALENSI.          |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....  | Henri BENARD.          |
|                                                 | CHIRAY.                |
|                                                 | ABRAMI.                |
| Clinique médicale .....                         | FIESSINGER.            |
|                                                 | LOEPER.                |
|                                                 | RATHERY.               |
|                                                 | LEREBOULLET.           |
|                                                 | NOBÉCOURT.             |
|                                                 | LAIGNEL-LAVASTINE.     |
|                                                 | GOUGEROT.              |
|                                                 | GUILLAIN.              |
|                                                 | LEMIERRE.              |
|                                                 | CUNÉO.                 |
|                                                 | GOSSET.                |
|                                                 | GRÉGOIRE.              |
|                                                 | LENORMANT.             |
|                                                 | VELTER.                |
|                                                 | CHEVASSU.              |
|                                                 | COUVELAIRE.            |
|                                                 | JEANNIN.               |
|                                                 | LÉVY-SOLAL.            |
|                                                 | MOCOQUOT.              |
|                                                 | OMBRÉDANNE.            |
|                                                 | HARVIER.               |
|                                                 | LEMAITRE.              |
|                                                 | Pierre DUVAL.          |
|                                                 | M. VILLARET.           |
|                                                 | TROISIÈRE.             |
|                                                 | MATHIEU.               |
|                                                 | LAUBRY.                |
|                                                 | Clovis VINCENT         |
|                                                 | N...                   |
|                                                 | HAZARD.                |
|                                                 | MULON.                 |
|                                                 | OLIVIER.               |
|                                                 | SANNIÉ.                |
|                                                 | VERNE.                 |
| Professeurs sans chaire .....                   |                        |



# II. — AGREGES EN EXERCICE

|                                         |                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| MM.                                     | MM.                                 |
| AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  | CACHERA .... Pathologie médicale.   |
| BARIÉTY ..... Pathologie médicale.      | CORDIER .... Anatomie.              |
| BERNARD (Etienne). Pathologie médicale. | COSTE ..... Pathologie médicale.    |
| BESANCON (Justin). Hydrologie.          | COUVELAIRE (Roger). Urologie.       |
| BONNET ..... Bactériologie.             | DELARUE .... Anatomie pathologique. |
| BOULANGER ..... Chimie.                 | DELAY ..... Pathologie médicale.    |
| BOULIN ..... Pathologie médicale.       | DEGREZ (H.) . Physique.             |
| BROUET ..... Pathologie médicale.       | DESAILLE ... . Médecine légale.     |
| BULLIARD ... Histologie.                | DIGONNET ... Obstétrique.           |

## II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale  
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
 cale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GARCIN ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
 thologique.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 DE GENNES .. Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
 JOANNON .... Hygiène.  
 LACOMME .... Obstétrique.  
 LANTUÉJOL . . Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.

MM.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale  
 LENÈGRE ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY .. Pharmacologie.  
 MARCHAL .... Pathologie médicale.  
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN .... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-  
 cale.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHTET ..... Physiologie.  
 SÈNEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU ..... Obstétrique.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.  
 ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET .... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.  
 GUÉNIOT ..... Obstétrique.

MM.  
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER .. Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

## IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.  
 ALAJOUANINE.  
 BRULÉ.  
 CATHALA.  
 CHABROL.  
 CHEVALLIER.  
 DONZELOT.  
 DUVOIR.  
 GASTINEL.  
 HUGUENIN.  
 LAROCHE (G.).  
 LIAN.  
 MOREAU.  
 PIÉDELIEVRE  
 SÉZARY. } Clinique médicale.

MM.  
 BASSET  
 BROCC.  
 CADENAT.  
 GATELLIER.  
 de GAUDART  
 d'ALLAINES.  
 LEVEUF.  
 MOULONGUET.  
 MOURE.  
 QUENU } Clinique chirurgicale

MM.  
 ECALLE.  
 METZGER.  
 PORTES.  
 VIGNES. } Clinique obstétricale.

## V. — CHARGES LE COURS

MM.  
 CHAILLEY-BERT, agrégé ..... Education physique.  
 LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique.  
 RUPPE ..... Stomatologie.  
 WEIL-HALLÉ ..... Puériculture.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.*



A MES PARENTS

*Témoignage de profonde affection et de  
reconnaissance.*

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

Professeur de Clinique Chirurgicale  
à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Membre de l'Institut.

Grand Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand honneur  
d'accepter la présidence de notre thèse.*

*Témoignage de respectueuse reconnais-  
sance.*

HOMMAGE DE PROFOND RESPECT ET DE GRATITUDE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

MONSIEUR LE DOCTEUR BRECHOT

MONSIEUR LE DOCTEUR F. RAMOND

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNE

MONSIEUR LE DOCTEUR PRELAT

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO ET AU DOCTEUR  
J.-C. BLOCH

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

MESSIEURS LES PROFESSEURS LEREBoullet ET  
LELONG

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE LORIER ET AU  
DOCTEUR DESNOYERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GENNES

MONSIEUR LE DOCTEUR HAGUENAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEZARY

MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

A MES MAÎTRES D'INTERNAT  
DE L'HÔPITAL INTERCOMMUNAL DE CRÉTEIL

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER

MONSIEUR LE DOCTEUR METIVET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SUREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVOIS

AU DOCTEUR M. L. BOURDIN

*Qui me prodigue chaque jour ses conseils et dont l'amitié m'est si précieuse.*

A MES AMIS

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT



## AVANT-PROPOS

L'Observation dans un service hospitalier d'un cas de cancérose généralisée au squelette, à évolution rapide, vraisemblablement secondaire à la dégénérescence maligne d'une mastite nous a incitée à reprendre, d'une part, l'étude des mammites et de leur traitement, d'autre part, celle des métastases vertébrales ou généralisées du cancer du sein.

Nous avons pu constater en parcourant la littérature que les cas de cancérisation des mastites n'étaient pas exceptionnels. De plus, notre malade ayant été traitée antérieurement par l'hormone mâle, nous avons étudié les résultats d'une telle thérapeutique dans les affections du sein. Nous en rapporterons plus loin les résultats favorables, et, tirant de de notre enseignement les conclusions que comporte une telle thérapeutique, nous en montrerons l'intérêt.

Nous apporterons toutefois les réserves que peuvent entraîner les suites d'une telle thérapeutique si l'on n'a pas recours, dans certains cas, pour compléter ce traitement, à l'intervention chirurgicale.

Enfin, reprenant à titre purement spéculatif l'étude de la cancérose généralisée d'origine métastatique, nous verrons quelles ont été les conclusions de nos Maîtres, et les hypothèses qui peuvent être soule-

vées devant les processus de désintégration aussi intense et à évolution aussi foudroyante en opposition au processus lent généralement rencontré dans les mitoses carcinomateuses.

Les conclusions auxquelles nous parviendrons au terme de cette brève étude souligneront les difficultés auxquelles se heurte le traitement hormonal des mastites, la nécessité de la surveillance prolongée des malades amenant à l'excision large de tout nodule suspect.

## OBSERVATION

Nous rapportons l'observation d'une malade examinée à l'Hôpital Intercommunal de Créteil. Son bref séjour dans le service ne nous permet pas de présenter une observation aussi complète que nous l'aurions voulu. Son impotence a notamment rendu impossible la mesure du métabolisme de base qui aurait eu cependant un gros intérêt. Une étude microscopique des diverses glandes et organes (thyroïde, hypophyse, ovaire, muqueuse utérine) ne nous a pas été possible, la famille ayant mis opposition à l'autopsie.

Nous avons pu néanmoins pratiquer une série de radiographies dont nous communiquons les plus intéressantes et prélever post-mortem des fragments de la tumeur du sein et des ganglions axillaires. L'examen anatomo-pathologique de ces pièces nous apporte un gros élément étiologique et nous permet d'expliquer les divers stades évolutifs de la maladie :

- mammite traitée par la testostérone;
- secondairement dégénérescence d'un noyau de mastite et généralisation rapide d'une carcinomatose qui nous a frappé par son extraordinaire diffusion à l'ensemble du squelette.

D... Madeleine, 43 ans. Entre dans le service le 4 avril 1940.

Antécédents : la malade a été opérée à l'âge de 15 ans de phlébite variqueuse par le Dr. BROCA.

Elle fut opérée à 28 ans d'un goître exophtalmique. Nous n'avons pu avoir aucun détail sur le protocole opératoire de cette intervention, suivie d'un traitement radiothérapique poursuivi pendant 12 séances. La malade ne présente actuellement aucun syndrome basedowien ou para-basedowien. Il ne subsiste qu'une très légère exophtalmie, sans tachycardie, ni tremblement.

A 39 ans, elle se présente à la Consultation de l'Hôpital Necker en raison d'un syndrome douloureux mammaire.

En effet, depuis des années, elle présente pendant les trois ou quatre jours qui précèdent les règles une tension mammaire douloureuse avec durcissement de toute la glande.

L'accentuation du symptôme douleur l'amène à consulter et à cette époque, le 10 mars 1936, elle est hospitalisée dans un service de chirurgie où elle restera six semaines en traitement.

A l'entrée dans le service, les seins sont tendus, durs, douloureux.

La malade reçoit alors trois injections d'acétate de testostérone à une semaine d'intervalle. A l'expiration de cette série, on pratique trois injections successives quotidiennes. On observe une diminution rapide du volume des seins et des douleurs.

Dès cette époque, on aurait noté la présence dans le quadrant supéro-externe du sein droit, d'un petit noyau de mammite chronique. La malade reçoit encore trois injections de vaccin de Delbet et sort de l'Hôpital.

Elle revient consulter un mois et demi après.

Les règles, en effet, ont encore été précédées de quelques douleurs au niveau des seins, beaucoup moins marquées que précédemment. Il persistait alors, selon la malade, quelques nodosités dans les deux seins; cependant, le noyau perçu à droite est nettement plus volumineux, atteignant environ le

volume d'une petite noisette, mobile sur les plans profonds.

*L'intervention est proposée, mais refusée par la malade.*

Depuis cette époque, les règles ont été régulières, cependant leur abondance est très diminuée. Les douleurs mammaires prémenstruelles persistent, mais cette sensibilité ne peut en rien être comparée à la poussée de mammite qui avait expliqué l'hospitalisation en Mars 1936.

Dans le courant de l'hiver 1937-38 apparaissent brusquement des douleurs lombaires, irradiant dans les membres inférieurs, en particulier à la face postérieure de ceux-ci. Ces douleurs deviennent de plus en plus vives, rapidement intolérables.

Septembre 1939 : la malade est évacuée par sa famille à Eu. A ce moment, elle ne se déplace plus qu'à l'aide de deux cannes. Toutefois, elle marche encore, mais l'évolution va se précipiter.

La malade consulte un spécialiste, en raison de son impotence.

Dans un certificat destiné à une Société de Secours Mutuels, nous recueillons les données suivantes, résultant de l'examen :

1° Noyau induré du sein droit, mobilisable sur les plans profonds, adhérent à la peau.

Ganglions axillaires.

2° Douleurs sacro-lombaires, irradiées à la face postérieure des membres.

3° Impotence complète.

On pratique une radiographie du bassin dont l'interprétation ne semble pas avoir été poussée en raison de la désorganisation momentanée des services hospitaliers.

En effet, la malade est hospitalisée à Eu.

Une thérapeutique symptomatique est instituée, la malade recevant successivement :

- de la septicémine;
- du gardénal;
- de l'iodaseptine;
- de la naiodine;
- du didial;

— enfin, à partir du 18 décembre, du sédol.

Le 4 avril 1940, la famille fait transporter la malade en voiture à l'Hôpital Intercommunal de Créteil.

A son entrée dans le service, la malade se présente considérablement amaigrie, cet amaigrissement ayant débuté il y a six mois environ et contrastant avec la conservation de l'appétit. La température persiste normale depuis le début de l'évolution.

La malade accuse des douleurs vives, tantôt au niveau du bassin, tantôt dans les membres inférieurs ou l'épaule droite. Ces douleurs revêtent fréquemment l'allure de crises paroxystiques dont l'intensité nous conduit à pratiquer des injections calmantes.

On est immédiatement frappé par l'impotence complète de la malade : elle ne peut s'asseoir, on doit lui soulever la tête pour lui permettre de boire et l'aider à manger.

L'examen met en évidence des déformations importantes du squelette :

— Scoliose vertébrale lombaire à concavité droite avec déformations compensatrices du bassin.

Les membres inférieurs sont fixés, en rotation interne du côté droit, en rotation externe du côté gauche : attitude qui ne peut être corrigée que partiellement.

*Sein droit* : On constate dans le quadrant supéro-externe du sein droit un noyau du volume d'une grosse noisette, fortement adhérent à la peau. Celle-ci est plissée par cette adhérence, et présente une tendance à l'ulcération. Ce noyau de consistance très dure, de forme irrégulière, est mobilisable sur les plans profonds.

*Aisselle* : On constate la présence d'un ganglion dur, sensible, du volume d'un gros pois, aisément mobilisable.

Pas de ganglions dans le creux sus-claviculaire; rien de particulier dans l'aisselle gauche.

*Sein gauche* : On constate la présence de quelques nodosités dures, irrégulières. Ce sein présente l'aspect général d'une mammite chronique non évolutive.

*Examen général* : Les divers appareils examinés ne présentent aucune caractéristique :

Le cœur, le foie et la rate sont normaux. L'examen pulmonaire semble négatif, bien que l'impossibilité d'asseoir la malade rende difficile un examen stéthacoustique.

L'examen du système nerveux est difficile en raison des œdèmes infiltrés et durs qui gênent l'étude des réflexes.



FIG. 1.

L'examen de l'appareil génital s'est révélé négatif.

On ne constate qu'une exophtalmie extrêmement légère et sur laquelle l'attention ne serait même pas portée, si l'on n'avait présente à l'esprit l'histoire de la malade.

Un traitement palliatif consistant en deux ou trois injections de morphine par jour est instauré, visant surtout à apporter à cette malade cachectisée et douloureuse, un calme relatif. Malgré la morphine, des douleurs persistent, surtout lorsque la malade a tenté d'effectuer le moindre mouvement.

*Examens de Laboratoire :* Une étude de la calcémie donne pour résultats : méthode de CHEYMOL : 111 mmgrs par litre de sérum. Le taux normal est de 80 à 100 mmgrs par litre.

Chlore globulaire : un gramme 71 en Cl.

Chlore plasmatique : 3 gr. 75 en Cl.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Cl G}}{\text{Cl P}} = 0,45.$$

Rapport normal : 0,48 à 0,52 (LAUDAT).

Une numération globulaire montre une anémie avec hyperleucocytose :

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| Globules rouges .....   | 3.060.000 |
| Globules blancs .....   | 17.800    |
| Hémoglobine .....       | 60 %      |
| Valeur globulaire ..... | 1         |

Formule leucocytaire :

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Polynucléaires neutrophiles ..... | 72 |
| Polynucléaires éosinophiles ..... | 1  |
| Lymphocytes .....                 | 7  |
| Moyens mononucléaires .....       | 1  |
| Grands mononucléaires .....       | 7  |
| Myélocytes .....                  | 9  |
| Métamyélocytes .....              | 2  |
| Monoblastes .....                 | 1  |

On a observé : 3 hématies nucléés, dont une en mitose.  
Anisochromie.

*Radiographies :*

Nous publions parmi les nombreuses radiographies que nous avons pu pratiquer, celles qui nous semblent posséder la valeur documentaire la plus caractéristique : l'interprétation du Dr DEVOIS, Electro-Radiologiste des Hôpitaux, est la suivante :

« Il existe une décalcification diffuse très importante, rendant les os transparents aux rayons X.

L'aérocolie et l'aéroilée entraînent des images diverses qui cachent ce squelette presque transparent.

Les diverses pièces de ce squelette se sont effondrées, un grand nombre de corps vertébraux sont tassés. Les cols fémoraux sont en bouillie.

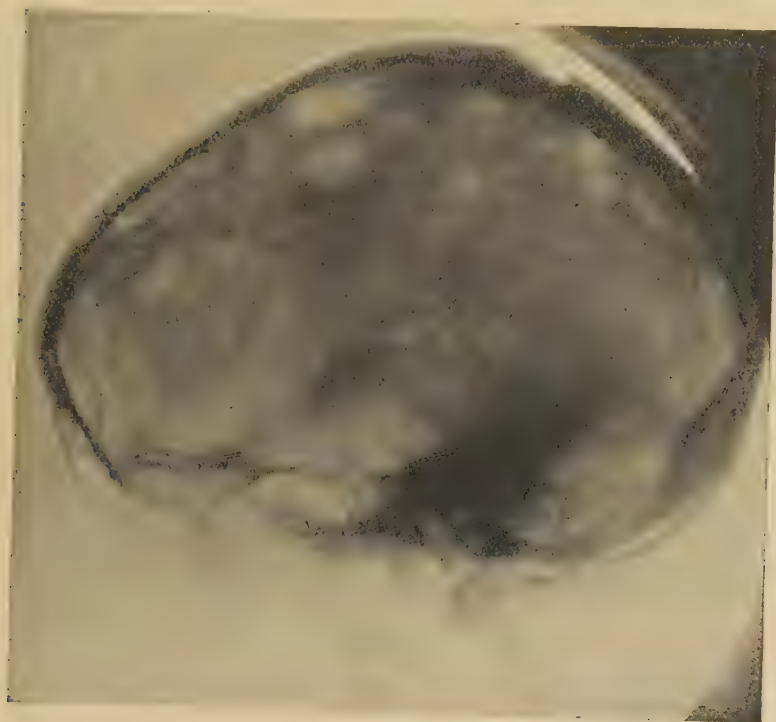


FIG. 2.

L'aspect traduit une carcinomatose généralisée ostéoclastique ».

La malade décède le 15 avril 1940. La famille fait opposition à l'autopsie. Nous pouvons toutefois pratiquer immédiatement un prélèvement de la tumeur du sein et des trois ganglions axillaires.

*Examen histologique : Dr DOBKEVITCH.*

*Sein :* Infiltration diffuse du tissu conjonctif et du muscle par les travées très disséminées d'un épithélioma acineux.

Cet épithélioma est très indifférencié, très riche en atypies et en monstruosité.



FIG. 3.

Le stroma est fortement scléreux, mais il n'existe pas actuellement de réaction inflammatoire importante.

On ne trouve pas sur les fragments prélevés, en divers points de la tumeur, d'aspect rappelant la maladie de RECLUS.

Le ganglion est largement envahi.

*En résumé :* Il s'agit là d'un cas de mastite traitée par l'acétate de testostérone et, probablement par suite d'une thérapeutique insuffisamment prolongée, incomplètement guérie.

Cette mastite a, par la suite, évolué rapidement vers le cancer du sein, celui-ci développant, avec une rapidité assez exceptionnelle, des métastases vertébrales d'une part, sacro-



FIG. 4.

iliaques d'autre part, cette cancérose se généralisant au squelette avec atteinte crânienne et des os longs.

La mort est survenue par cachexie progressive, le 15 avril 1940, 11 jours après l'entrée dans le service.

L'observation que nous venons de rapporter nous conduit à reprendre successivement :

1° L'étude des mastites, les indications, la surveillance et les résultats du traitement hormonal.

2° L'étude des métastases osseuses du cancer du sein.

## TRAITEMENT DES MASTITES

### PAR L'HORMONE MALE

Nous avons vu que la malade examinée avait été traitée pour sa mastite, par la testostérone. Cette thérapeutique était-elle justifiée ? Quels en sont les fondements, quels en sont les résultats ?

La conception des interrelations endocriniennes, conduit SIMONNET, à la suite de CUTLER, à ne pas penser que la mastite chronique soit due à un fonctionnement exagéré du corps jaune, et à un défaut de folliculine, alors que certains auteurs avaient au contraire considéré que la mastite était une maladie d'hypo-folliculinémie. LEWIS et GESCHICKTER, HARTMAN et SIMONNET, croient plus rationnel de rapprocher l'hypertrophie mammaire de la puberté, la gynécomastie, et l'adéno-fibrome du sein, et de considérer ces trois états comme relevant à des degrés divers d'intensité, de l'action continue ininterrompue de la folliculine sur les canaux galactophores et sur le tissu conjonctif.

Ces réactions ne sont obtenues expérimentalement que par l'administration de petites doses de folliculine, administration qui doit être longtemps prolongée. Elles s'observent au moment de la puberté chez la fillette, avant l'apparition des règles, alors que la production de la folliculine est continue. Elles apparaissent également ou s'accroissent durant les deux der-

niers tiers de la grossesse, alors que la menstruation est supprimée, et que l'organisme est inondé de folliculine.

Dans l'adéno-fibrome, l'action folliculinique conduit à l'hyperplasie du tissu conjonctif péricanaliculaire, à la prolifération des canaux; l'évolution de l'affection dépendrait avant tout du degré de densification du tissu conjonctif, qui provoquerait l'atrophie de la totalité de l'appareil galactophore, ou bien la dilatation kystique de certaines de ses parties. Ces formations rappellent la dégénérescence fibromateuse ou la transformation glandulo-kystique de la muqueuse utérine. Il y a lieu en outre de tenir compte, dans la pathogénie encore obscure de ces troubles, du rôle de l'hypophyse, dont la sécrétion galactogène règle en partie le fonctionnement de la glande mammaire.

Nous nous rappellerons, en outre que, chez la femme, l'administration de folliculine inhibe la montée laiteuse.

Cependant, il n'en subsiste pas moins que l'étiologie des mastites chroniques est encore mal élucidée. Les recherches de laboratoire semblent bien mettre en évidence le fait que les modifications de la glande mammaire sont dues à l'action d'hormones ovariennes, et en particulier des hormones oestrogènes. Toutefois, ce n'est que l'épreuve de la thérapeutique qui permet de mettre très nettement en cause cette action oestrogène, en montrant qu'en inhibant cette action par des hormones antagonistes, on parvient à

arrêter l'évolution des mastites, ou à réduire l'élément douleur, et l'élément congestif.

Cependant, c'est à DESMAREST et à Mme le D<sup>r</sup> CAPITAIN que l'on doit les premiers résultats positifs obtenus en thérapeutique, par l'acétate de testostérone dans les mastopathies (1937). En présentant leurs premiers cas traités par l'hormone mâle, ces auteurs rappelaient que, depuis quelques années, tant par l'expérimentation sur l'animal que par l'étude dosimétrique des hormones chez la femme, de nombreux auteurs s'étaient efforcés de rechercher le rôle joué par la folliculine et la lutéine dans les mastopathies, ainsi que nous venons de le voir dans les théories exposées par SIMONNET. HALBAN avait, par la simple observation clinique, soupçonné il y a une quarantaine d'années, qu'il existait une étroite relation entre les modifications ovariennes et la fonction des glandes mammaires. La congestion périodique, qui est une souffrance pour certaines femmes, marque le premier terme de ces fonctions. A un degré de plus, mais cette fois sous une influence hormonale incontestable, mais imprécise, nous assistons à des modifications qui ne sont plus seulement passagères, mais qui deviennent des véritables lésions du tissu conjonctif et du tissu épithélial.

Finalement, l'hypertrophie glandulaire massive, et le développement de noyaux de mastite chronique constituent la classe des mastopathies à laquelle se rattachent la maladie noueuse et la dégénérescence scléro-kystique de Reclus. Bien qu'il s'agisse là de lésions bénignes, il est impossible d'affirmer qu'elles ne sont pas susceptibles de dégénérescence cancé-

reuse. Il n'est pas exceptionnel, lors de l'extirpation d'un néoplasme du sein, de retrouver dans la pièce opératoire, des altérations soit nodulaires, soit kystiques plus ou moins distantes du noyau néoplasique, surtout si l'excision a été assez largement pratiquée.

On peut donc inscrire dans le cadre des mastopathies toutes les modifications glandulaires qui vont de la simple congestion, jusqu'à la maladie de Reclus ou à la maladie noueuse. Nous pouvons nous trouver soit devant des grosses glandes douloureuses, soit devant des mastites ou des mammites à diagnostic délicat, soit devant des nodosités, des kystes enchâssés dans la glande, et l'opinion des chirurgiens quant à la conduite à tenir est assez variable, de l'un à l'autre, selon qu'ils soient conservateurs, ou strictement interventionnistes.

En principe, l'école française tend à admettre que les glandes douloureuses, plus ou moins irrégulières, doivent être respectées. Par contre, en présence de kystes ou de nodosités volumineuses, on tendrait à l'intervention, avec destruction éventuelle des kystes décelables sur la face profonde de la glande, celle-ci étant retournée par une incision sous-mammaire.

Enfin, signalons que l'école américaine n'hésite pas à intervenir sur des femmes, même jeunes, en procédant radicalement à l'ablation d'un sein farci de kystes, dans la crainte d'une transformation cancéreuse de ces kystes, transformation qui, à nos yeux, reste cependant trop hypothétique pour justifier une telle intervention.

L'idéal serait, non de supprimer toute intervention, même si celle-ci ne se limite qu'à l'ablation de kystes volumineux et douloureux, mais à limiter les interventions aux seuls cas qui sont rebelles à toute thérapeutique médicale, hormonale, celle-ci étant désormais basée sur les fonctions inhibitrices de la testostérone.

D'une première série de cas traités, DESMAREST et Mme CAPITAIN concluent qu'ils ont le droit de dire que l'influence de l'hormone mâle sur les poussées congestives périodiques qui sont pour beaucoup de femmes une cause de vives souffrances est très favorable, et qu'il est possible, par l'acétate de testostérone, de les faire disparaître, et de supprimer presque à coup sûr, la poussée mammaire, sans gêner la fonction menstruelle. Les noyaux de mastite chronique sont sensibles à l'action de l'acétate de testostérone, et leur disparition est fréquemment obtenue par ce traitement.

D'autre part, si, pour une raison quelconque, les injections sont suspendues, les phénomènes douloureux réapparaissent en même temps que les noyaux de mastite. Rappelons en outre que, chez des hommes présentant de la gynécomastie, soit unilatérale, soit bilatérale, l'acétate de testostérone a permis une diminution marquée du volume de la glande.

Cependant, il ne semble pas que la testostérone soit toujours inactive quant à la fonction menstruelle. En effet, parmi les nombreux cas traités, soit par l'acétate, soit par le propionate, depuis cette communi-

cation primitive, il en est un nombre assez important dans lesquels, en même temps que les résultats heureux, au point de vue mammaire, de la thérapeutique, on pouvait enregistrer une disparition de la menstruation. Parfois cette disparition des fonctions menstruelles précède nettement le début des résultats mammaires, et les auteurs attribuent à cette disparition de la menstruation une valeur pronostique de premier plan.

Rappelons d'ailleurs à ce propos que TURPAULT, en 1937, et BENDER, la même année, ont recommandé le propionate de testostérone dans le traitement de la mastodynie, et que LÆSER, en 1938, en utilisant des doses plus importantes, a obtenu la disparition de nodules mammaires chez trois malades traitées. SPENCE, en octobre 1939, rapporte les résultats de cures par le propionate de testostérone chez 16 malades souffrant de mastodynie, ou de mastite chronique, chez lesquelles on constata d'abord un soulagement, impressionnant par sa rapidité, des douleurs auparavant extrêmement pénibles, et dans un certain nombre de cas, une diminution très sensible du volume des nodules.

Le traitement fut conduit de la manière suivante :

Chez les malades porteuses d'un nodule mammaire, on pratiqua deux ou trois injections intra-musculaires hebdomadaires de propionate de testostérone. Chez les malades présentant des douleurs permanentes, ou porteuses de nodules, le traitement fut administré de manière ininterrompue. Chez celles sans

nodules, ou à douleurs n'apparaissant que pendant les deux semaines qui précédaient la venue des règles, le traitement ne fut appliqué que pendant cette période de quinze jours.

La dose employée dans la plupart des cas fut, au début, de 25 mmg. par semaine. Si les résultats obtenus après quelques semaines n'étaient pas satisfaisants, la dose était élevée à 50 mmg. deux fois par semaine, et plus tard, à 100 mmg., deux ou trois fois par semaine dans certains cas particulièrement rebelles.

Le traitement a été continué pendant des durées variant avec la qualité des résultats. Chez les malades à réaction douloureuse isolée, sans nodules, il suffit généralement de quelques semaines de traitement. Chez celles porteuses de noyaux indurés, la durée du traitement dut être portée à quelques mois. La dose totale de testostérone injectée varia en conséquence de 100 ou 500 mg., à 2000 et même 3000 mg.

Les résultats de cette thérapeutique doivent être envisagés sous trois aspects différents : l'action sur les nodules, l'action sur la douleur, l'action générale sur l'organisme.

#### Action sur les douleurs :

Sur 16 malades traitées, 12 souffraient de douleurs intenses. 8 ont été complètement soulagées, 2 ont été améliorées, et deux n'ont tiré aucun bénéfice du traitement. Pour certaines malades, les douleurs disparurent après les premières injections de 25 mmg., alors que pour d'autres, il fallut un traitement com-

portant des injections de 50 ou 100 mg. deux fois par semaine.

Parmi les cas rebelles, l'une des deux malades recut 2000 mmg. en vingt semaines. Au cours des quatre dernières semaines, on injectait 100 mg. deux fois par semaine, et une telle série d'injections eut pour seul résultat d'interrompre les fonctions menstruelles.

L'autre malade ayant vu apparaître une pilosité abondante sur son visage, le traitement dut être interrompu assez tôt. Il aurait été intéressant, dans ce cas particulier, d'étudier les fonctions surréna-liennes, mais il ne semble pas que des recherches aient été faites dans ce sens.

Dans quatre des cas, on ne vit pas de réapparition des douleurs malgré cessation de la thérapeutique depuis plusieurs mois. Deux malades, chez lesquelles les douleurs étaient réapparues après cessation du traitement, ont été améliorées par reprise du traitement.

#### Action sur les nodules mammaires :

Sur les malades traitées, douze étaient porteuses de nodules mammaires, soit d'un sein, soit des deux. L'amélioration fut constatée chez 8 d'entre elles. Les nodules disparurent complètement chez 3 malades, mais il n'est pas impossible, dans deux de ces derniers cas, d'exclure la possibilité d'une disparition spontanée, non attribuable à la thérapeutique. Chez l'une de ces deux malades, en effet, le nodule était considérablement diminué de grosseur à l'expiration du traitement, et ne disparut cependant que quelques mois après cessation de toute thérapeutique.

Pour obtenir la disparition d'un nodule du sein droit, il fallut chez la troisième malade une dose totale de 2925 mmg. portant sur une période de cinq mois. Cette dose importante entraîna une aménorrhée à type d'aménorrhée de castration, une atrophie endométriale, et une hypertrophie clitoridienne.

Dans les 5 cas restants, on constata une réduction sensible de la dimension des nodules, à l'exception d'une malade chez laquelle on assista, après terminaison du traitement, à l'apparition d'un nodule qu'une nouvelle série d'injections ne parvint pas à réduire.

Chez 4 malades, le traitement n'apporta pas de modifications des nodules. Chez deux de celles-ci, au contraire, des nodules nouveaux apparurent en cours de traitement. Les trois malades les plus rebelles de cette série reçurent respectivement :

1300 mmg. en doses de 100 mg. une fois par semaine.

2075 mmg. en doses de 25 mg., puis 50 mg. deux fois par semaine.

2000 mg. en doses de 25 mg., puis 50 et enfin 100 mmg. deux fois par semaine. Dans deux de ces malades, la menstruation fut inhibée par ces doses massives.

Action sur l'état général :

Il semble que la testostérone agisse sur l'état général, la plupart des malades ressentant une impression de « mieux-être » surtout en période inter-menstruelle, et immédiatement avant les règles. Une seule

malade de toute la série traitée subit une sorte de dépression nerveuse, immédiatement suivie d'apparition d'acné faciale, alors qu'elle n'en avait jamais constaté auparavant.

Chez 5 malades de la série, une croissance exagérée des duvets et poils follets fut constatée sur le visage, les membres, le dos et la poitrine, et exigea la cessation du traitement. Ces malades avaient reçu respectivement 275 mg., 450 mg., 400 mg., 2000 mg., 325 mg. de testostérone. On voit donc que l'ordre de grandeur des doses injectées semble ne jouer qu'un rôle de second plan. Chez deux de ces malades, l'hypercroissance pilaire cessa après abandon du traitement. Chez les autres, elle persista pendant plusieurs mois.

Dans un cas on constata une sorte de masculinisation de la voix qui passa brusquement dans le registre grave. Cette modification disparut trois semaines après cessation du traitement.

Nous voudrions, à la lumière de ces résultats, et nous inspirant des conclusions de SPENCE et des auteurs qui l'ont précédé, tirer de ces faits quelques enseignements :

On considère aujourd'hui à peu près comme acquis que le terme de « mastite chronique » est erroné, la lésion n'étant pas, histologiquement parlant, un processus inflammatoire. CHEATLE et CUTLER considèrent que les termes « mastite chronique » et « mastite chronique kystique », employés habituellement, comprennent des cas représentant des entités cli-

niques totalement différentes, et qui sont séparées les unes des autres, aussi bien au point de vue cytologique qu'au point de vue morphologique. ATKINS repousse cette opinion, et KEYNES comme SIMONNET, croient que de nombreuses lésions mammaires décrites comme entités différentes, ne représentent en réalité qu'une seule et même lésion sous des aspects variables, la mastite chronique. Il est cependant admissible que la mastite douloureuse et nodulaire puisse constituer une entité clinique indépendante. Il n'en reste pas moins que s'il pouvait être prouvé qu'il existe des types de mastite chronique relevant d'étiologies différentes, et que cette différence repose par exemple sur des dysendocrinies à point de départ divers, ces mastites ne répondraient favorablement qu'à des thérapeutiques orientées spécifiquement vers la dysendocrinie à incriminer.

Il ne semble pas prouvé, par contre, qu'une douleur mammaire soit sous la dépendance d'une mastite chronique. N'oublions pas que le facteur psychologique joue dans les phénomènes de la menstruation, un rôle important, peut être par inter-action hypophyso-psychique (LAIGNEL-LAVASTINE), et que MARANON a démontré qu'une série d'injections d'une substance inerte a pu amener dans des accidents de ce genre une guérison des troubles pathologiques. Cependant, en l'absence de tout facteur psychologique qui pourrait être démontré par un traitement d'épreuve, il semble que la douleur mammaire puisse être attribuée à une distension des canaux et des acini.

Le propionate de testostérone a été utilisé dans les mastites chroniques en raison de la conception du phénomène « oestrogène » causal, et en raison de l'inhibition de l'ovulation produite par cette hormone. On considère que la suppression de l'ovulation après injection d'hormone mâle en quantité suffisante est due à une action sur l'hypophyse. Toutefois les doses thérapeutiques, et les conditions de leur administration ne semblent pas pouvoir avoir une action inhibitrice sur les fonctions hypophysaires. D'autre part, l'aménorrhée provoquée n'est pas constatable dans tous les cas de traitement de douleurs mammaires, dans lesquels ces douleurs ont été améliorées ou supprimées par le traitement. Il ne reste donc qu'une hypothèse possible : celle d'une action locale, élective, de la testostérone sur la glande mammaire, sans intervention inhibitrice de l'hypophyse, action parfaitement possible, par jeu des inter-actions hormonales.

Il ne semble pas toutefois que les noyaux mammaires soient régulièrement influencés par le traitement par l'hormone mâle. Dans certains cas, les résultats sont satisfaisants, mais ils sont loin d'être constants. Les doses ont peut être été insuffisantes, bien que chez certaines malades, chez lesquelles la testostérone réussit à inhiber la menstruation, les nodules soient demeurés sans changement appréciable, et que, par contre, chez deux malades chez lesquelles les nodules disparurent, la menstruation persista.

L'administration de testostérone en grandes quantités et pendant un laps de temps assez long présente

l'inconvénient, surtout chez les femmes approchant de la ménopause, de risquer de provoquer des modifications profondes des organes génitaux, et en particulier une hypertrophie du clitoris. Une telle modification peut également être observée chez des femmes jeunes, et par contre ne semble pas apparaître chez des femmes ménopausées.

DESMAREST et Mme CAPITAIN conseillent la ponction des noyaux avec aspiration soigneuse du liquide intra-nodulaire. Certains auteurs préfèrent négliger cette précaution, se reposant entièrement sur la testostérone du soin d'améliorer la situation. Nous croyons quant à nous que la procédure consistant à vider les noyaux de leur contenu liquidien mérite d'être maintenue.

En ce qui concerne l'aménorrhée provoquée par la testostérone, elle est assez irrégulièrement apparue. Il fallut seulement 100 mg par semaine pour la provoquer chez certaines malades, alors que, pour d'autres, il fallut atteindre 200 mg par semaine pour la provoquer.

Les règles ont cependant été profondément modifiées par des doses insuffisantes pour provoquer l'aménorrhée. Chez certaines malades, elles furent diminuées en quantité, chez d'autres le cycle se trouva allongé. Chez une malade, ce cycle en effet fut élargi, passant de 21 à 28 jours. Chez une malade souffrant de ménorragie, la durée du flux menstruel fut raccourcie, et la période intercalaire allongée. Dans quelques autres cas, le taux des pertes fut augmenté,

celles-ci devenant profuses. Il semblerait que les variations du cycle menstruel provoquées par des doses relativement minimales soient en rapport avec une action gonadotrophique de l'hormone, ou soient produites par une activité irrégulière de l'hypophyse, sous la dépendance de l'hormone mâle dysrégulante, sinon inhibitrice, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

*En résumé*, et bien que nous soyons à peine sortis du stade expérimental quant à l'action de la testostérone dans le traitement des mastites, il semble que nous puissions faire appel dans de nombreux cas à une telle thérapeutique, en raison des résultats relativement rapides, et assez généralement satisfaisants qu'on est en droit d'en attendre dans cette délicate affection.

En ce qui concerne la posologie et la conduite du traitement, il sera bon de suivre les règles édictées par DESMAREST et Mme CAPITAIN, et qui sont les suivantes :

1° Noter la période à laquelle se produisent les poussées douloureuses mammaires : soit vers le quinzième jour, au moment de l'ovulation chez quelques femmes, soit le plus souvent avant les règles;

2° Commencer toujours le traitement deux jours environ avant l'époque à laquelle débute la poussée douloureuse;

3° Suspendre tout traitement deux jours avant le début des règles et ne jamais le reprendre pendant les dix jours qui suivent les règles;

4° Chez toute nouvelle malade, la première dose

employée doit être de 5 milligr., injectés dans les muscles. Ou cette première injection est suivie d'une amélioration, il faut alors s'en tenir à cette dose pour les piqûres suivantes; ou aucune modification n'a été obtenue, dans ce cas les injections suivantes seront de 10 milligr. Il est toujours inutile et parfois nuisible, du point de vue des règles, de dépasser cette dose chez la femme, mais on fera des injections plus nombreuses et plus rapprochées selon la résistance de la malade et la durée des poussées mammaires. Les piqûres seront faites au maximum tous les deux jours;

5° Faire dans la période intermenstruelle une série de 4 à 7 piqûres selon la durée et l'intensité de la poussée mammaire et calculer les intervalles de temps entre les piqûres permettant de les arrêter deux ou trois jours avant les règles;

6° Les mois suivants, faire varier la posologie selon les résultats obtenus et aussi suivant les modifications survenues du côté des règles;

7° Après quelques mois, lorsque les poussées ont complètement cessé et que les noyaux ont à peu près disparu, tendre à diminuer de plus en plus la dose mensuelle et tendre à revenir à des doses de 5 milligr. en espaçant les piqûres;

8° Surveiller toujours personnellement les malades pendant les premiers mois du traitement, en les examinant après deux piqûres, les revoir chaque mois à la fin des règles pour établir un nouveau traitement basé sur les modifications obtenues tant du côté des douleurs que du côté de la glande.

Toutefois, et quels que soient les résultats favorables du traitement des mastites par la testostérone, nous devons conserver présente à l'esprit la possibilité de la transformation cancéreuse des reliquats de mastite.

Nous avons vu que les noyaux ne semblaient pas tous susceptibles de se résorber par l'application du traitement hormonal. La présence même de ces noyaux représente une porte ouverte à la cancérisation ultérieure.

Nous ne reprendrons pas ici l'étude des cas connus de transformation cancéreuse des mastites et rappellerons simplement les cas désormais classiques de HARTMANN, de RUBENS-DUVAL, ces dernières observations étant placées directement sous le rappel des faits anatomo-pathologiques que PAUL exposait à la Société de Pathologie de Londres, dès 1900.

Nous croyons donc que, lorsqu'après le traitement hormonal, subsistent des reliquats nodulaires, il ne faut pas hésiter à procéder à leur excision, celle-ci devant être assez large pour pouvoir offrir une garantie pour l'avenir. En l'état actuel de nos connaissances, nous ne disposons d'aucune arme plus efficace pour la prévention, après une mastite, de la dégénérescence cancéreuse d'une lésion encore mal définie.

## METASTASES OSSEUSES GENERALISEES

Sans vouloir entrer ici dans une étude approfondie des métastases osseuses au cours des cancers du sein, nous voudrions cependant rappeler à propos du cas qui nous intéresse un certain nombre de points qui nous semblent mériter une attention particulière.

Les métastases osseuses sont plus fréquentes qu'on ne le croyait autrefois, cette notion étant acquise depuis le développement des centres anti-cancéreux et la pratique régulière de la radiographie.

Le moment d'apparition des métastases est variable, et peut se produire avant toute intervention, plus ou moins près du début apparent de l'affection mammaire. Ainsi que le fait observer DUCUNG, une tumeur osseuse ou une fracture spontanée survenant chez une femme dont on ignore le cancer initial, peut être le premier symptôme d'un cancer de sein.

L'atteinte du squelette peut succéder à l'opération, soit dans les premières semaines ou les premiers mois qui suivent celle-ci, soit au bout de quelques mois, soit très tard. Il s'agit alors d'envahissements dits « tardifs » et qui peuvent apparaître 5 ans, 10 ans ou 15 ans après l'exérèse du sein.

Les types cliniques d'envahissement osseux sont divers :

Soit à forme de tumeurs osseuses.

Soit à forme de fracture spontanée, les vertèbres semblant être avec l'humérus et le col du fémur les points d'élection de ces fractures.

Les syndromes douloureux sont de connaissance récente; ils peuvent être à caractère de :

— Syndrome vertébral ou pseudo-pottique, dont l'apparition est précoce, et qui est le syndrome douloureux le plus fréquent. La localisation peut être vertébrale, dorsale, cervicale, lombaire. L'évolution est toujours la même : les douleurs s'aggravent par extension des lésions, elles ne disparaissent plus et des complications surviennent.

On constate fréquemment une compression médullo-funiculaire, avec douleurs atroces, troubles des réservoirs, escarres, paraplégie spasmodique ou flasque.

Si la malade survit, on assiste à l'extension du processus pour aboutir à l'ostéose cancéreuse diffuse.

— Syndrome scapulo-huméral à forme de rhumatisme de l'épaule avec douleurs irradiées, raideur de l'épaule et atrophie musculaire plus ou moins marquée, qui progresse sans arrêt. Le syndrome pelvi-trochantérien lui succède avec douleurs spontanées parfois vaguement irradiées, raideur de la hanche, atrophie musculaire, et fréquemment fracture spontanée du bassin et du fémur.

La douleur alors se généralise : spontanée en plusieurs points du squelette; provoquée sur tous les os. L'ostéose cancéreuse diffuse est alors entièrement établie.

Nous n'étudierons pas ici l'évolution ou les caractères particuliers des différents syndromes aboutissant à cette ostéose diffuse pour n'insister que sur les lésions vertébrales et leur association avec d'autres lésions cancéreuses du squelette.

Le Prof. DUCUING a proposé une classification des métastases que nous reproduisons ci-après :

- Métastases mono-vertébrales;
- Métastases pauci-vertébrales;
- Métastases étendues,
  - à tout un segment vertébral,
  - à plusieurs segments vertébraux,
  - à toute la colonne vertébrale,
- Métastases associées,
  - à des lésions du crâne,
  - à des lésions du bassin,
  - à des lésions du crâne, du bassin et des fémurs,
  - à des lésions portant sur tout le squelette (ostéose cancéreuse diffuse).

Nous allons maintenant examiner l'aspect radiographique schématique de ces lésions, que nous pourrons comparer aux radiographies de notre malade.

#### **Métastases mono-vertébrales :**

Les vertèbres peuvent être encochées, trouées, ou écrasées.

La vertèbre encochée présente une perte de subs-

tance, une image lacunaire sur le bord du corps vertébral, soit en avant, soit sur le côté. Parfois la perte de substance peut se trouver au niveau des apophyses transverses ou de l'apophyse épineuse.

La vertèbre trouée présente une perte de substance en plein corps vertébral.

La vertèbre écrasée résulte d'une perte de substance telle que celles précédemment décrites, qui, en diminuant dans une trop grande proportion la résistance du corps vertébral, entraîne une fracture spontanée qui modifie la statique vertébrale par un tassement latéral, antéro-postérieur ou total. Ces lésions ont permis la description d'un « pseudo mal de Pott cancéreux » d'une « pseudo-scoliose cancéreuse », d'une « vertèbre sandwich ».

Les vertèbres densifiées constituent un autre groupe de lésions généralement décrites dans les cancers prostatiques ou quelquefois dans les cancers du sein. Elles correspondent alors à des lésions ostéoblastiques. Suivant qu'on considère le cliché positif ou négatif, on a intitulé ces vertèbres, vertèbres « d'ivoire » ou vertèbres « d'ébène ». Il s'agit d'un envahissement par le processus cancéreux avec fixation d'une grande quantité de calcium.

### **Métastases pauci-vertébrales :**

Ce sont par définition des métastases à noyaux multiples, mais peu nombreux. Elles siègent surtout en pleine colonne donnant un type très spécial appelé « colonne en poteau ».

Dans le type destructif des lésions macroscopiques, il existe plusieurs pertes de substance en des points rapprochés ou non.

Dans le type constructif, il existe autour du néoplasme des productions osseuses et calcaires importantes constituant ce type en « poteau », caractérisé par un envahissement cancéreux portant sur plusieurs vertèbres, entourées par une gaine ostéo-calcaire tellement solide qu'elle use, suivant l'expression de SICARD, les scies les mieux trempées.

### **Métastases étendues :**

Il s'agit là d'une des formes les plus curieuses de l'envahissement osseux par le cancer du sein. Il s'agit d'un processus d'envahissement diffus, infiltrant, et habituellement extensif.

Le siège des lésions peut être — soit vertébral, avec atteinte frappant habituellement un segment vertébral (cervical, dorsal ou lombaire) pouvant s'étendre cependant à toute la colonne vertébrale, de la base du crâne au sacrum;

— soit scapulo-huméral avec atteinte de l'extrémité supérieure de l'humérus jusqu'au niveau de l'insertion du deltoïde; il peut atteindre aussi la cavité glénoïde et le col de l'omoplate; il frappe enfin la clavicule.

— soit pelvi-trochantérien, avec atteinte du bassin et de l'extrémité supérieure du fémur, avec lésions considérables du bassin, allant jusqu'à l'effondre-

ment complet de toute la masse osseuse correspondant à la cavité glénoïde. Sur le fémur, la tête, le col, le grand trochanter sont atteints, les lésions siégeant électivement en ce dernier point.

— soit généralisé, et constituant alors l'ostéo-cancérose diffuse. Tout le squelette peut être atteint : crâne, colonne vertébrale, ceintures supérieure et inférieure, avec cette particularité que, dans la majorité des cas, les lésions osseuses s'arrêtent au coude et aux genoux. DUCUING fait observer qu'il n'y a pas impossibilité pour le processus cancéreux de se développer au niveau de l'extrémité des membres, mais que les malades meurent en général avant que le processus d'envahissement, qui suit certainement des règles d'extension, ait eu la possibilité d'envahir les parties les plus distales du squelette.

L'aspect radiologique de ces métastases est intéressant :

Aspect ostéoporotique : L'image est caractérisée par une raréfaction osseuse pure. Ce sont des lésions ostéolytiques sans réaction de voisinage. On voit de toutes petites géodes vaguement arrondies, juxtaposées, sans être séparées par des travées calcifiées. Cet aspect rappelle celui de l'ostéoporose traumatique douloureuse.

Aspect pagétoïde : celui-ci est le plus habituel, caractérisé par les mêmes petites géodes que celles qui précèdent, mais entourées de travées opaques correspondant à des traînées de calcification. Dans certains cas on peut voir de véritables plaques calcifiées; ra-

rement la calcification se généralise sur tout l'os atteint. Les limites osseuses sont, sur le cliché radiographique, diffuses et floues, et, sur le négatif, l'image rappelle les aspects « ouatés » de la maladie de Paget.

Aspect vermoulu : cet aspect a été signalé par DUCUING et correspond à un processus ostéolytique pur, comme dans la forme ostéoporotique. Il n'existe pas de réactions calcaires ou osseuses appréciables. L'image de destruction osseuse, au lieu d'avoir l'aspect ostéoporotique banal, prend un aspect « vermoulu », comme si un ver avait travaillé l'os.

Rappelons simplement ici que dans le cas qui nous intéresse il s'agit d'une forme pagétoïde, largement calcifiée, donnant sur le négatif des images blanches avec aspect ouaté, et, sur le positif tel que nous l'avons reproduit au début de ce travail, un aspect spongieux plus ou moins noir.

A noter également dans notre cas la localisation au trochanter des lésions. Le crâne présente en outre des lésions ostéoporotiques à aspect pseudo-pagétoïde, que la radiographie positive reproduit mal, mais dont le négatif a bien mis en évidence le caractère particulier.

Nous voudrions en quelques mots achever cette étude en rappelant quelles sont les hypothèses actuelles concernant le mécanisme de l'envahissement osseux par le cancer.

Il semble que plusieurs mécanismes soient susceptibles d'intervenir avec une fréquence différente :

Le cancer peut envahir de proche en proche : nous savons en effet que le cancer du sein atteint les côtes, s'étend de là au sternum et à la colonne vertébrale. Toutefois, un tel envahissement ne permet d'expliquer que les lésions de voisinage, mais ne supporte pas la discussion quand il s'agit de processus discontinus à foyers multiples, et surtout de processus étendus et expansifs comme celui que nous venons d'examiner.

L'envahissement par le sang peut être comparé au mécanisme de la progression d'une embolie par voie artérielle ou veineuse. L'artère serait attaquée d'emblée par le processus cancéreux et l'embolie se localiserait au hasard en un point quelconque de l'organisme et, en particulier, en un point quelconque du squelette. Cette hypothèse peut être admise dans certains cas très particuliers, la localisation étant élective sur quelques os, à la faveur de facteurs anatomo-pathologiques « localisateurs », inconnus ou hypothétiques. Dans d'autres cas, l'embolus s'échappe de la veine thrombosée par le cancer, s'arrête en un point quelconque du poumon, ou, franchissant cette zone, arrive au cœur et suit alors la même voie que les embolies à point de départ artériel. Il semble, toutefois, que dans les formes d'envahissement diffus du squelette, les lésions soient tellement systématisées, tellement ordonnées, tellement régulières, que la voie sanguine ne puisse être admise, et qu'elle n'explique alors que des lésions atypiquement distribuées sur le squelette, ou certaines lésions viscérales.

L'envahissement par voie lymphatique permettrait d'expliquer l'ostéose cancéreuse diffuse. Le mode de

distribution des lésions sur les os est, en effet, tellement caractéristique que l'on est amené à admettre que l'extension du processus cancéreux s'est faite par des plans ou des réseaux préalablement établis, le processus cancéreux étant alors progressivement amené en des points de plus en plus éloignés du processus primitif.

HANDLEY enseigne que c'est par les aponévroses d'enveloppe ou par les aponévroses qui tapissent l'intérieur des cavités splanchniques que se fait l'envahissement du squelette. On pourrait donc soulever l'hypothèse suivante : depuis le sein, et souvent par un mécanisme d'extension lymphatique, rétrograde et discontinue, le processus cancéreux, s'étendant excentriquement sur les aponévroses externes ou internes, envahirait l'os sous-jacent. L'aponévrose du deltoïde, au niveau de son point d'insertion, et celle des muscles de la cuisse au niveau du grand trochanter, étant les plus proches de l'os, il n'y a rien d'étonnant à ce que le col de l'humérus et le grand trochanter soient les plus fréquemment frappés.

Pour terminer, rappelons à ce propos l'opinion du Professeur DUCUING, partagée par HANDLEY : Considérant que le processus cancéreux, étendu ou généralisé, frappe presque toujours en premier lieu la colonne vertébrale, puis les ceintures osseuses, puis les os proximaux s'attachant aux ceintures, enfin plus tardivement et plus rarement les os distaux, c'est probablement par la voie des grands chemins lymphatiques qui cheminent à côté des vaisseaux sur le squelette que ce dernier est envahi.

## CONCLUSIONS

Nous avons rapporté l'observation d'un cas pathologique mortel dans lequel l'évolution de la maladie a suivi le processus ci-après :

a) Apparition d'une mastite, douloureuse, soignée avec succès par la testostérone. Il semble cependant que cette thérapeutique n'ait pas été poussée assez loin ou avec assez de vigueur.

b) Dégénérescence cancéreuse de cette mastite au bout d'environ trois ans, bien que, à cette époque, la lésion mammaire n'ait pas semblé attirer l'attention, un syndrome douloureux dorso-lombaire et pelvien dominant le tableau clinique.

c) Carcinomatose généralisée, à point de départ probablement vertébral, atteignant le degré de l'ostéose cancéreuse diffuse à image pagétoïde, avec atteinte crânienne, cervico-dorsale, scapulo-humérale, lombo-sacrée, pelvienne et fémorale.

La particularité de l'évolution de cette maladie réside dans sa rapidité, la généralisation au squelette semblant s'être effectuée en moins de deux ans, l'impotence fonctionnelle, de relative étant devenue totale, en moins de 4 mois.

L'examen de ce cas nous a conduit à étudier, d'une part le traitement des mastopathies par la testostérone.

d'autre part le problème de la généralisation au squelette des cancers du sein.

En ce qui concerne le traitement des mastopathies par la testostérone, nous considérons que, en s'inspirant de règles précises, en surveillant attentivement les modifications de la menstruation, les modifications somatiques (morphologie sexuelle, virilisme pileux) une telle thérapeutique s'impose dans les mastopathies ou les mastoses, qu'elles constituent ou non des entités cliniques définies, telle que la mastite chronique, ou qu'elles soient considérées comme les formes diverses d'un syndrome glandulaire à point de départ inconnu.

Le mécanisme d'action de l'hormone mâle ne semble pas encore ni suffisamment défini, ni suffisamment complet. La thérapeutique hormonale des mastopathies devra donc, en l'état de nos connaissances, être complétée par l'intervention radicale destinée à supprimer tout élément siégeant à la région mammaire, susceptible d'évoluer par la suite, soit localement, soit sous forme de métastases, vers la cancérisation.

*Vu : Le Président de Thèse,*  
GOSSET.

*Vu : Le Doyen,*  
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
G. ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (E.) et BOYER (J.). — Ostéose cancéreuse diffuse et réaction parathyroïdienne. *Rev. méd. franç.*, Février 1939.
- BOYER (J. L.). — Ostéose cancéreuse diffuse et réactions parathyroïdiennes. *Thèse Paris*, 1937.
- CANIGIANI (T.). — Ein Fall von universeller Skelett Metastasenbildung nach Mammakarzinom. *Röntgenpraxis*, 15 mai 1929.
- CHARBONNEL et MASSE (L.). — Cancer secondaire généralisé à tout le squelette. *Gaz. hebd. Sc. méd.*, 19 mai 1929.
- DESMAREST. — Le traitement des mastopathies par le testostérone. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1<sup>er</sup> juin 1938.
- DESMAREST et CAPITAIN (Mme). — Le traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *Presse Méd.*, 26 mai 1937.
- Mastopathies et acétate de testostérone. *Presse Méd.*, 28 juillet 1937.
- DUCUING (J.). — Documentation pour l'étude radiographique des métastases vertébrales dans le cancer du sein. *Cahiers de Radiologie*, 1<sup>er</sup> octobre 1936.
- Les métastases osseuses dans le cancer du sein. *Toulouse méd.*, 1<sup>er</sup> juillet 1939.
- DUCUING (J.), MILETZKY (O.) et MARQUIS (P.). — Document pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et de l'anémie « myélogénétique ». *Presse méd.*, 27 novembre 1937.
- FOLLIASSON (A.) et MENCIAIRE (L.). — Métastases osseuses généralisées dans un cancer du sein. *Ann. Anat. path.*, Juin 1931.
- GRANATOWICZ (J.). — Métastases multiples osseuses du cancer du sein. Cas rare. *Nowiny lek.*, 15/6/38.
- GUERCIO (F.). — Effetti della terapia con propionato di tes-

- tostérone in alcuni casi di mastite puerperale. *Atti Soc. ital. di ostet. e ginec.*, Juillet-Août, 1939.
- HARTMANN (H.), BERTRAND-FONTAINE (Th.) et GUÉRIN (P.). — Les mastites carcinomateuses et leur traitement. *Bull. Assoc. franç. pour l'Etude du Cancer*, Mars 1935.
- JACYNA-OMYZKIEWICZ (T.) et BARYLAK (R.). — Treatment of chronic mastopathy with testicular extract. *Polska gaz. lek.*, 13 novembre 1938.
- KAPLAN. — A case of generalized bony metastasis. *Am. J. Surg.*, Avril 1932.
- LABBÉ (M.). — Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22 juin 1931.
- LANCE (M.). — L'ostéose cancéreuse diffuse. *Gaz. des Hôpitaux*, 21 mai 1938.
- MANGES. — Multiple carcinosis of bones secondary to carcinoma of breast. *Mount Sinai Hosp. Rep.* 1898, 99.
- MOUTON-MAYEN. — Considérations pathogéniques sur les mastopathies ou mastoses et leur traitement hormonal. *Thèse Marseille*, 1939.
- NEAL (M. P.) et ROBNETT (D. A.). — Generalized osseous metastases secondary to atrophic scirrhus carcinoma of left breast. *Arch. Surg.*, Février 1927.
- NISEGGI (C. H.). — Carcinosis metastatica generalizada del esqueleto. *Rev. med. Latino-Am.*, Janvier 1931.
- PAUL (F. T.). — Chronic mastitis and its relation to tumour formation. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1900-1901.
- PERROT (R. M.). — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéomédullaires et leurs manifestations hémalogiques. *Thèse Paris*, 1938.
- PETRESCO (N.) et UHRY (P.). — Généralisation osseuse d'un épithélioma mammaire. *Ann. Anat. Pathol.*, Juillet 1931.
- PRATSICAS (A.) et MAVRIDES (A.). — Deux cas de carcinomatose secondaire diffuse du squelette avec anémie du type pernicieux. *Arch. Balk. Méd. Chir.*, Octobre-Décembre 1939.
- RUBENS-DUVAL (H.). — Six observations de mastites carcino-

- mateuses aiguës. *Bull. Ass. franç. pour l'Etude du Cancer*, Mars 1935.
- SOLCARD, ROLLAND et QUERANGAL DES ESSARTS. — Carcinomatosse osseuse généralisée consécutive à un cancer du sein. *Ann. Anat. pathol.*, Mai 1932.
- SPENCE (A. W.). — Testostérone propionate in chronic mastitis. *Lancet*, 14 octobre 1939.
- TAILHEFER. — Résultats du traitement de quelques mastopathies par le propionate de testostérone. *Paris méd.*, 17 septembre 1938.
- TURPAULT. — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone chez les porteuses de seins douloureux et chez les porteuses de fibromes. *C. R. Soc. franç. Gynec.*, Octobre 1937.
- WALKER (M. A.). — Case of generalized carcinomatous metastasis of bones. *Am. J. Roentgenol.*, Février 1927.



